

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-122436

(43)Date of publication of application : 22.04.1992

(51)Int.Cl.

B01J 16/00

G01N 33/543

(21)Application number : 02-241801

(71)Applicant : MOCHIDA PHARMACEUT
CO LTD

(22)Date of filing : 12.09.1990

(72)Inventor : MOCHIDA SUGURU

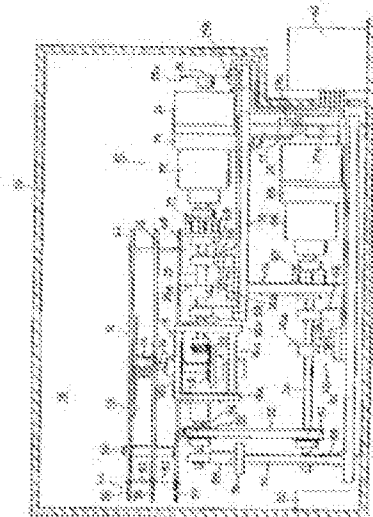
(54) REACTING APPARATUS FOR SOLID PHASE AND LIQUID PHASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To uniformize the reaction conditions of a plurality of reaction containers even by an unskilled person by rotating a plurality of the reaction containers by rotating the rotary body having the reaction containers fixed to the outer edge part (peripheral part) thereof around the axial line thereof in a state inclined at a predetermined angle.

CONSTITUTION: A reaction apparatus 10 is constituted so that the sample solutions in the reaction containers 50 fixed to the outer edge part of a rotary body 12 are moved in a gravity direction by revolving the reaction containers 50 around the rotary shaft 14 of the rotary body 12 and stirred in the contact state with the inner walls of the reaction containers 50 to be accelerated in reaction. The inclination means for inclining the rotary body 2 at a predetermined angle is constituted of the frame body 16 being the support member supporting the center shaft 14, a revolving means supporting the frame body 16 in a revolvable

manner by the drive shaft 22 crossing the center shaft 14 at a right angle, and the revolving shaft 26 having the same center line as the drive shaft 22 and fixed to the frame member 16a of the frame body 16 and revolving the same along with the center shaft 14 from a vertical position. An angle of inclination may be set so that the sample solutions in the reaction containers 50 widely come into contact with the inner walls of the reaction containers 50 without being poured out.



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-122436

⑤ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 平成4年(1992)4月22日

B 01 J 16/00
G 01 N 33/543

R

6345-4G
7906-2J

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全 20 頁)

⑬ 発明の名称 固相と液相との反応装置

⑭ 特 願 平2-241801

⑮ 出 願 平2(1990)9月12日

⑯ 発 明 者 持 田 英 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内

⑰ 出 願 人 持田製薬株式会社 東京都新宿区四谷1丁目7番地

⑱ 代 理 人 弁理士 渡辺 望 稔 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

固相と液相との反応装置

2. 特許請求の範囲

(1) 一端が開口し内壁面に結合された固相と反応する液相を収納する管状の反応容器を保持する保持手段が、周辺部に複数設けられ、直交する中心軸を有し、この中心軸に対して回転自在な回転体と、

前記回転体を前記中心軸回りに回転させる回転駆動手段と、

前記回転体を水平方向に対し所定角度傾斜させる傾斜手段と、

前記回転体を水平位置に所定時間静止後、所定角度傾斜させ、この傾斜させた状態で所定時間所定回転速度で定速回転させた後、水平位置に復帰させ、所定時間静止後、この水平位置で所定角度回転することを1サイクルとして所要

のサイクル繰り返すように前記駆動手段と前記傾斜手段とを制御する制御手段とを有することを特徴とする固相と液相との反応装置。

(2) 前記回転体は、前記中心軸方向に所定間隔離間して互いに固定された天円板と、少なくとも1枚の中間円板と、底円板とを有し、前記中心軸は前記円板の少なくとも1つに固定され、前記保持手段は、前記天円板および全ての中間円板の周辺部に前記中心軸に対して同心円状に隣接して等間隔に前記中心軸と平行に穿設された所定数の前記反応容器を挿入可能な穴と、前記反応容器の底部を支持する前記底円板から構成されるものである請求項1に記載の固相と液相との反応装置。

(3) 前記傾斜手段は、前記中心軸を回転可能に支持する支持部材と、前記支持部材に固定され前記中心軸と直交する回転軸と、この回転軸を前記所定角度回転させて前記回転体を傾斜させる回転手段とを有する請求項1または2に記載の固相と液相との反応装置。

(4) 前記回転手段は、第1回転駆動源と第1伝動手段とを有する請求項3に記載の固相と液相との反応装置。

(5) 前記第1伝動手段は、前記回転軸および前記第1回転駆動源の駆動軸に取り付けられた歯付プーリと歯付ベルトからなる請求項4に記載の固相と液相との反応装置。

(6) 前記回転駆動手段は、第2回転駆動源と第2伝動手段である請求項1ないし5のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

(7) 前記伝動手段は、前記中心軸に取り付けられるかさ歯車と、これと啮合し、前記第2回転駆動源の駆動軸に取り付けられるかさ歯車からなる請求項6に記載の固相と液相との反応装置。

(8) 前記支持部材は四角形の枠体からなり、この枠体の平行な2本の枠木に前記中心軸は支承され、この枠木に垂直な1本の枠木に前記回転軸が固定されるとともに、前記回転駆動手段が、もう1本の垂直な枠木がその駆動軸で回転

可能に支持される第2回転駆動源と、前記枠体内において前記中心軸に取り付けられたかさ歯車とこれと啮合する前記第2駆動源の駆動軸に取り付けられたかさ歯車とから構成される請求項3ないし5のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

(9) 前記所定傾斜角度が60度ないし85度である請求項1ないし8のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

(10) 前記回転体の半径を r 、回転角速度を ω 、前記傾斜角度を θ 、重力の加速度を g としたときに、 $r\omega^2 \sin \theta < g$ の関係が満足される請求項1ないし9のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

(11) 前記回転体が恒温室内に設けられている請求項1ないし10のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

3

4

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、管状の反応容器の内壁面に結合して存在する固相の反応性物質と、反応容器中の液相に存在する反応性物質とを効率よく反応させるために用いられる固相と液相との反応装置に関し、特に、免疫反応、酵素反応またはDNAプローブを用いる反応等の促進に用いるのに適している固相と液相との反応装置に関する。

<従来の技術>

体液（例えば、尿、血清、血漿等）中に微量に存在する物質や生体に投与した薬物の濃度などを測定する手段として、抗原抗体反応を利用した免疫学的測定方法が用いられている。

このような反応を行うにあたり、抗体等の反応性物質を不溶化するための担体として容器状のものの内壁面を使用すると都合がよい。例

えばプラスチック試験管は不溶化のための担体と反応容器とを兼ねることができるので取扱いが便利であり、好んで用いられている。しかし、このような内壁面に反応性物質を不溶化して有する反応容器で従来行われてきた反応方法、すなわち、試験管等の反応容器を直立させて静置して反応させる方法（静置法）を行う場合、前記反応容器内壁面の内、反応に利用できる内壁面は、反応容器内の試料液の量により限定されてしまい、またその表面に結合させる前記反応性物質の量も利用できる表面積により規定されてしまうため、従来の静置法において用いられる他の担体、例えばプラスチックビーズ、濾紙、セルロース微粒子等と同様に、前記試料液の量に対して前記反応性物質の量を多量とすることができず、反応に長時間を有するという欠点がある。

この欠点を克服した短時間で十分な反応を行わせることのできる反応装置として、本出願人は、反応容器を傾けた状態でこの反応容器の軸

を中心として回転（自転）させるようにしたもの（特公昭61-61857号公報）、あるいは反応容器を傾けた状態でこの反応容器の軸を中心として回転（自転）させながら公転させて自動送りするようにしたもの（特開昭58-61469号公報）などの傾斜回転法を用いる反応装置を提案した。これらはいずれも、反応容器を傾けた状態でこの反応容器の軸を中心として回転（自転）させれば、容器内壁面に対して容器内の液相が広い面積で接触しながら移動して、容器内での反応が促進されることを利用したもので、十分な効果をあげることができるものである。

また、上記公報に開示された反応装置においては、反応容器の前記反応装置への装着は、手で行うことが前提となっており、自動装置については何ら開示されていない。

このため、本出願人は、特開昭61-114731号公報および特開昭61-114732号公報において、前記反応容器を傾斜回転（自

転）させる位置から起立させる起立装置を提案した。この起立装置は、様々な免疫学的な測定操作、特に反応操作において、反応促進のための傾斜回転工程の前後の工程、例えば洗浄操作などを容易かつ有利に行うために反応容器を起立させた状態に保持するものである。

＜発明が解決しようとする課題＞

しかし、上述のような本出願人が提案した固相と液相との反応装置は、反応促進の効果は十分に得られるものの、いずれも1つ1つの反応容器を各々その軸を中心として回転、すなわち自転させなければならないので、構造が非常に複雑となり、反応装置が高価なものとなる欠点があった。また、装置に対する反応容器の着脱操作がはなはだ面倒で、煩雑なものとなる欠点があった。

また、特公昭61-61857号公報において提案した反応装置においては、反応容器の回転力をホルグあるいはベルトと反応容器との間

の摩擦力によって得るものであり、特開昭58-61469号公報に提案した反応装置においても、反応容器を支持するホルグの回転力をモータにより駆動される回転板との間の摩擦力によって得ている。このため、反応容器の外壁面が誤って、内容液、水などで濡れたり、使用環境によっては、雰囲気中の水分が凝縮して前記外壁面に付着したりすると摩擦力は急激に低下するため、所定の反応時間中に所要の回転が得られず、測定が不正確となるものが生じる恐れがあった。このように摩擦を用いて力を伝達する際に、どのような条件下でもすべりを完全になくすことは困難であるため、特に免疫反応などを利用する免疫学的測定方法では反応条件を均一にしなければならないにもかかわらず、すべての反応容器の反応条件（特に、攪拌条件、反応容器の回転速度および回転数）を全く同一とすることができていない恐れがあった。

また、反応装置に対する反応容器の着脱操作

がはなはだ面倒で、煩雑なものとなる欠点があった。

一方、多数の反応容器における反応の反応条件を同一とし、また、熟練者でなくても、同一条件での測定を可能とするためには、前記反応装置への反応容器への着脱を自動化し、測定を自動化するのが好ましいが、従来の反応装置においては、反応容器の着脱を簡単かつ自動的に行い得るものがなかった。特開昭61-114731号公報などに開示されている起立装置では、反応容器をその装着位置に挟持して装着するものではないので、装着時に前記反応容器に付加される力が一様とはならず、なめらかな装着ができず、内容液がこぼれたり、誤って反応容器を壊したりする恐れがあり、特に、固定手段がある場合などには、安全、正確かつ確実に装着および脱離することができなかった。

本発明の目的は、上記従来技術の問題点を解消し、一端が開口し、内壁面に結合された固相

と反応する液相を収納する管状の反応容器を傾すことなく、その内容液をこぼすことなく、安全、正確確実かつなめらかに例えば、垂直に保持したまま装着位置に装着することができるとともに、反応容器の内壁面に結合して存在する固相の反応性物質と液相に存在する反応性物質とを、簡単な構造で従来に劣らず効率よく反応促進することができ、複数の反応容器の反応条件を熟練者でなくとも均一とすることができる固相と液相との反応装置を提供することにある。

<課題を解決するための手段>

上記の目的を達成するために、本発明者等は、管状の反応容器の内壁面に結合された固相とその中に収納された液相との反応を複数の反応容器について均一に効率よく反応促進することのできる簡単な構造の反応装置について鋭意研究した結果、複数の前記反応容器をその外縁部（周辺部）に固定した回転体を水平方向に對

して所定角度傾斜させて、その軸線を中心として回転させることにより、前記反応容器を傾いた状態で回転させると回転体が1回転する間に反応容器は重力方向に対して1回転し、すなわち1回公転するとともに1回自転し、前記反応容器内の試料液をその内壁面全周に順次接触させることができることを知見し、まず、第1に、第6図に示すような反応装置の特開平01-229700号に提案した。

この反応装置100は、第6図および第7図に示すように水平方向に対して傾いた軸線102を中心として回転自在に設けられた回転体104と、

該回転体104を前記軸線102回りに回転させる回転駆動手段106と、

内壁面に結合された固相と反応する液相を収納する管状の反応容器108を前記回転体104に着脱自在に固定するために、前記回転体104の外縁部に付設された反応容器固定手段110と、

1 1

前記回転体104の上部において前記軸線102と直角をなす向きの軸112を中心として前記反応容器108の前記反応容器固定手段110による固定位置の上下に、回動する下側アーム114、前記下側アーム114を回動させるための第1偏心カム116、この第1偏心カム116を回転する第1駆動源118、前記下側アーム114との間に前記反応容器108を挟持するために前記下側アーム114と同軸112に回動する上側アーム120、この上側アーム120を回動させるための第2偏心カム122およびこの第2偏心カム122を回転する第2駆動源124を備え、前記反応容器108を挟持する上側アーム120および下側アーム114を前記第1偏心カム116および第2偏心カム122の所定方向の回転により回動させて前記反応容器108を前記反応容器固定手段110に装着するとともに、前記第1および第2偏心カム116、122の逆方向の回転により上側アーム120および下側アーム

1 2

114を回動させて前記反応容器108を挟持して前記反応容器固定手段110から脱離させる反応容器着脱装置124とを有するものである。

この反応装置100は、回転体102の傾斜回転を用いるもので、回転体102の回転を正確に制御できるので、全反応容器に亘って従来に比べ遜色のない均一な反応促進を達成することができ、自動化が可能なるものであるが、試料液を有する反応容器を傾斜した状態で反応装置に装着しなければならないために、まだ複雑な反応容器着脱装置を必要としている。

そこで、水平位置で反応容器を装着し、装着後傾斜回転させれば反応容器の装着は容易であり、反応促進は十分に達成できることを知り、本発明に至ったものである。

すなわち、本発明は、一端が開口し内壁面に結合された固相と反応する液相を収納する管状の反応容器を保持する保持手段が、周辺部に複数設けられ、直交する中心軸を有し、この中心

軸に対して回転自在な回転体と、

前記回転体を前記中心軸回りに回転させる回転駆動手段と、

前記回転体を水平方向に対し所定角度傾斜させる傾斜手段と、

前記回転体を水平位置に所定時間静止後、所定角度傾斜させ、この傾斜させた状態で所定時間所定回転速度で定速回転させた後、水平位置に復帰させ、所定時間静止後、この水平位置で所定角度回転することを1サイクルとして所要のサイクル繰り返すように前記駆動手段と前記傾斜手段とを制御する制御手段とを有することを特徴とする固相と液相との反応装置を提供するものである。

前記回転体は、前記中心軸方向に所定間隔離開して互いに固定された天円板と、少なくとも1枚の中間円板と、底円板とを有し、前記中心軸は前記円板の少なくとも1つに固定され、前記保持手段は、前記天円板および全ての中間円板の周辺部に前記中心軸に対して同心円状に隣

接して等間隔に前記中心軸と平行に穿設された所定数の前記反応容器を挿入可能な穴と、前記反応容器の底部を支持する前記底円板から構成されるものであるのが好ましい。

また、前記傾斜手段は、前記中心軸を回転可能に支持する支持部材と、前記支持部材に固定され前記中心軸と直交する回転軸と、この回転軸を前記所定角度回転させて前記回転体を傾斜させる回転手段とを有するのが好ましい。

また、前記回転手段は、第1回転駆動源と第1伝動手段とを有するのが好ましい。

また、前記第1伝動手段は、前記回転軸および前記第1回転駆動源の駆動軸に取り付けられた歯付ブリーと歯付ベルトからなるのが好ましい。

また、前記回転駆動手段は、第2回転駆動源と第2伝動手段であるのが好ましい。

また、前記伝動手段は、前記中心軸に取り付けられるかさ歯車と、これと噛合し、前記第2回転駆動源の駆動軸に取り付けられるかさ歯車

15

からなるのが好ましい。

また、前記支持部材は四角形の枠体からなり、この枠体の平行な2本の枠木に前記中心軸は支承され、この枠木の垂直な1本の枠木に前記回転軸が固定されるとともに、前記回転駆動手段が、もう1本の垂直な枠木にその駆動軸で回転可能に支持される第2回転駆動源と、前記枠体内において前記中心軸に取り付けられたかさ歯車とこれと噛合する前記第2駆動源の駆動軸に取り付けられたかさ歯車とから構成されるのが好ましい。

また、前記所定傾斜角度が60度ないし85度であるのが好ましい。

また、前記回転体の半径を r 、回転角速度を ω 、前記傾斜角度を θ 、重力の加速度を g としたときに、 $r\omega^2 \sin \theta < g$ の関係が満足されるのが好ましい。

また、前記回転体が恒温室内に設けられているのが好ましい。

16

<実施態様>

本発明に係る固相と液相との反応装置を添付図面に示す好適実施例に基づいて詳細に説明する。

第1図は、本発明の固相と液相との反応装置の部分断面正面図であり、第2図は、その部分切欠上面図であり、第3図は、その側面図である。

同図に示すように、本発明の固相と液相との反応装置（以下、単に反応装置という）10は、回転体12と、この中心軸14と、この中心軸14を回転可能に支持する四角形の枠体16と、枠体16内の中心軸14に取り付けられたかさ歯車18とこれに噛合するかさ歯車20と、かさ歯車20に取り付けられる駆動軸22と、駆動軸22を回転駆動するモータ24と、枠体16の中心軸14と平行な枠木（枠部材）16aに固定され、駆動軸22と共通の中心線を有する回転軸26と、回転軸26に取り付けられた歯付ブリー28と、歯付ブリー30

17

18

と、これらの歯付ブリー２８と歯付ブリー３０とに張架される歯付ベルト３２と、歯付ブリー３０が取り付けられた駆動軸３４と、駆動軸３４を回転駆動するモータ３６と、駆動軸２２に取り付けられ、回転体１２の水平位置での停止位置を検出するセンサ３８と、駆動軸３４に取り付けられ、回転体１２の水平位置または傾斜位置を検出するセンサ４０と、各モータ２４および３６にそれぞれ取り付けられ、回転体１２の位置検出用センサ２５および３７と、これらのセンサ３８、４０、２５および３７からの検出信号を受け、モータ２４および３６の回転駆動を制御する制御装置４２とを有する。

回転体１２は、３枚の円板４４、４６、４８を平行となるように反応容器５０の長さに応じて適当な間隔をおいてステー５２、５２、……を介して固定したもので構成される。ここで図示例では、中間円板４６および底円板４８は中心軸１４が貫通できるように、中心部分を円状にくり貫いた環状平板であり、天円板４４の

中心にはこれに垂直に中心軸１４がボルト５３、５３、５３、５３により固定される。３枚の円板４４、４６、４８の直径は同一であるのが好ましいが、特にこれに限定されるわけではなく、互いに異っていてもよい。また３枚の円板４４と４６および４６と４８とのそれぞれの間隔は等しいのが好ましいが、特にこれに限定されず異っていてもよい。

回転体１２は、水平位置からの傾斜、傾斜定速回転、水平位置への復帰などを１サイクルとしてこれらを短時間内に繰り返す必要があるため、できるだけ軽量であることが好ましい。従って、回転体１２を構成する３枚の円板４４、４６、４８、特に上側２枚の円板４４、４６はできるだけ薄くして軽量化するのが良い。底円板４８は、反応容器５０を底から支えることができるだけの強度を有していれば、薄いほうが好ましい。ここで中間円板４６は、図示例のように１枚の円板に限定されず、中間円板として複数の円板から構成されていて

19

もよい。

回転体１２の周辺部（外縁部）には、中心軸１４に対して同心円状に隣接して等間隔で複数の反応容器５０を中心軸１４と平行に保持する保持手段５４が設けられている。この保持手段５４は、第２図および第４a図に示すように、天円板４４および中間円板４６に反応容器５０が収納可能であって、同心円状に等間隔で穿けられた複数の穴５６、５６、図示例では１枚の円板につき６２個の穴５６と、反応容器５０の底を支える底円板４８から構成される反応容器収納可能な席である。本発明に用いられる保持手段５４は、回転体１２が水平位置にある時、上部から反応容器５０をセットする際に正しく受け入れ、また受け入れ後正確な位置が保てるような構造である必要がある。このため円板４４、４６に穿けられる穴５６、５６は、いずれも反応容器５０の直径よりわずかに大きく、かつ上部が漏斗状になった穴であるのが好ましい。

20

底円板４８には、反応容器５０を取り出しやすくするために、特に、第２図に示すピンチャー５８、６０、６２が反応容器をつかみやすくするために、反応容器５０の底を押上げるのに用いられる、反応容器５０の径より小さい小孔５７を設けておくのがよい。

ところで、本反応装置１０を酵素免疫測定法に用いる場合、例えば第２図において、反応容器５０を収容する席は、６２個あるが、回転体１２が水平な状態にある時、第２図中左下側のＳ１の位置に反応を開始させる試料液５１入りの反応容器５０をセットするとともに、発色反応して呈色した反応容器を取り外すステーションとし、ステーションＳ１から反時計回りに２２個分すなわち１２７、７４°離れた位置、第２図中右下側のＳ２３の位置を所定時間の反応終了後の反応容器５０の取り外し、洗浄後基質等を加えた反応容器５０のセットを行うステーションとすることができる。

すなわち、図示の反応装置１０は、後述する

がステーション S1 から矢印 B 方向すなわち時計回りにステーション S23 まで 40 ピッチの回転 (40 サイクル) を抗原抗体反応に用い、ステーション S23 から時計回りに S1 までの 22 ピッチの回転 (21 サイクル) を酵素 (発色) 反応に用いることができるものである。

ステーション S1 には、反応容器 50 の着脱を行う反応容器着脱装置であるピンチャー 58, 60、ステーション S23 にはピンチャー 62 が配置される。ピンチャー 58, 60, 62 はそれぞれ、アーム 58a, 60a, 62a に取り付けられ、水平面内での前進・後退および鉛直面内での上・下動 (X-Z 方向に可動) が可能であり、それぞれのステーションにおいて回転体 12 の反応容器の保持手段に保持された反応容器 50 をセットすることができ、それぞれのステーションにある反応液反応容器を回転体 12 から取り外して、洗浄したり、他の工程を送るためのものである。

なお、ピンチャー 58, 60, 62 は作動機

構を単純化するために同一の台座 (図示せず) に取り付けられ、この台座を水平方向に移動させることにより X 方向の移動を行っているが、これに限定されず、独立に移動するものであってもよい。

反応容器 50 は、第 1 図および第 3 図に示されるように、上端側だけが開口した管状、例えば円筒状であり、その管部分が、第 2 図に示すピンチャー 58, 60, 62 と係合するように絞られた形状に形成されている。そして反応容器 50 の内壁面には抗体等の反応性物質が結合され、反応容器 50 の内部には試料液 51 が入れられている。

中心軸 14 は、内部にかさ歯車 18 と 20 とを収納するギアボックスを構成する枠体 16 の両側の枠部材 16c, 16d に回転可能に支持され、かさ歯車 18 は中心軸 14 に固定される。一方、かさ歯車 18 と噛合するかさ歯車 20 は駆動軸 22 の先端に固定され、駆動軸 22 は、枠体 16 の枠部材 16b に回転可能に

23

支持される。また、駆動軸 22 は継手を介してモータ 24 に連結される。

従って、この回転体 12 を回転駆動する回転駆動手段は、第 2 回転駆動源であるモータ 24 とその駆動軸 22 と、第 2 伝動手段であるかさ歯車 18, 20 から構成される。

ここでかさ歯車 18 と 20 は、回転方向を 90° 変換するとともに減速機としても用いられている。ここで、かさ歯車 18 の直径はかさ歯車 20 の直径より大きく例えば 2:1 になっており、駆動軸 22 の回転をセンサ 38 で検出することにより減速して回転する回転体 12 の回転を正確に制御することができる。

回転体 12 は、第 3 図に示すように駆動源であるモータ 24 を回転させることにより傾斜した位置で回転中心軸 14 を中心にして一定速度で所定時間連続回転する必要があるとともに、回転終了後は、回転開始時と全く同じ位置で、すなわち反応容器 50 が挿入された席は同じ位置にくるように停止する必要がある、水平位置

24

においては、1 ピッチ相当の所定角度、例えば反応容器 50 の席が 62 個あれば 5.81° だけ正確に回転させる必要がある。

従って、本発明の第 2 回転駆動源であるモータ 24 は、回転速度が正確であることと、回転角が正確であることの 2 つを満足する高精度のステッピングモータであるのが好ましい。その他、使用可能なモータとしては、AC または DC サーボモータ、超音波モータなどが挙げられる。

ところでこの回転速度は、後述する遠心力により規定される条件を満たせば、特に制限的ではなく、例えば 30 rpm あるいは 60 rpm とすることができるが、あまり遅いと反応速度が遅くなり、逆にあまり速すぎると、遠心力によって反応容器 50 内での試料液 51 の動きがにぶくなって反応速度が遅くなってしまふ。

また、連続回転させる時間は、特に制限的ではなく、反応容器 50 内の試料液と反応容器 50 に固定された固相とによる抗原抗体反応により

適宜選択すればよいが、例えば図示装置の場合には25secとしている。

ここで、かさ歯車18と20は本発明の第2伝動手段を構成し、すぐばかさ歯車(ベベルギア)、まがりばかさ歯車(スパイラルベベルギア)、ハイポイドベベルギア、その他のかさ歯車等のいずれも用いることができる。また、本発明の第2伝動手段はかさ歯車に限定されず、回転方向を90°変換でき、減速できるものであれば何でもよく、例えば、ウォーム減速機等をも用いることができる。

本反応装置10は、回転体12の外縁部に固定された反応容器50が、回転軸14を中心に公転することにより、反応容器50内の試料液51が重力方向に移動して、反応容器50の内壁と接しながら攪拌され、反応が促進されるようになっている。その反応が促進される最適の条件は、反応容器50の回転(1公転による1回転、以下これを公転と呼ぶ)による固相と液相の相対速度差が、抗原と抗体の結合を破壊

しない範囲内で最大となる所であり、この条件は、試料液51の粘度、表面張力、回転による遠心力などにより異なるものであり、反応に寄与する抗原と抗体およびこのどちらかを含む試料液51に応じて適宜定めればよい。

本反応装置10が所定の反応促進効果を得るための実用的範囲を遠心力で規定すると、第5図に示されるように、回転体12の半径 r (正確には、回転体12の中心軸14から反応容器50の中心までの距離)、回転体12の傾斜角度 θ 、および回転体12の回転角速度 ω の関係が以下の条件となった場合となる。即ち、回転体12が回転中心軸14を中心として回転している場合に、反応容器50内の試料液51が受ける遠心力は、試料液51の質量を m とすると、第5図に示されるように、

$$f = m r \omega^2$$

であり、 f の垂直方向の分力 f_1 は

$$f_1 = m r \omega^2 \sin \theta$$

となる。

27

ここで、 f_1 が試料液51の重力 mg 以上が大きくなると、反応容器50内の試料液51が遠心力方向に押し付けられてしまい、反応容器50の内壁と最大限に接触できなくなって、反応促進効果は低下する。

したがって、本反応装置10が所定の反応促進効果を得るための条件は、

$$f_1 = m r \omega^2 \sin \theta < mg$$

$$f_1 / m = r \omega^2 \sin \theta < g$$

となる。

回転体12を所定角度傾斜させるための傾斜手段として、前述の中心軸14を支承する支持部材である枠体16と、これを中心軸14と直交する駆動軸22、およびこの駆動軸22と同一の中心線を有し、枠体16の枠部材16aに固定された回動軸26とで回動可能に支持し、垂直な位置から中心軸14とともに回動させる回動手段とで構成している。ここで枠部材16a、16bは中心軸14には平行で、枠部材16c、16dには直交している。

28

回動手段は、モータ36などの第1回転駆動源と歯付プーリ28、30と歯付ベルト32からなる第1伝動手段からなるが、本発明はこれに限定されず、正確な回転角制御ができれば、種々な回転制御を行う回動手段が可能である。

図示例の歯付プーリ28は回転軸26に固定され、もう一方の歯付プーリ30は、継手を介してモータ36に連結される駆動軸34に固定され、この2つの歯付プーリ28、30に歯付ベルト32は張架される。これらによって、駆動軸34の回転を回動軸26に伝動し、所定角度枠体16を回動させ、中心軸14を傾斜させ、回転体12を水平位置から所定角度傾斜させることができる。なお、本発明においてこの傾斜角度 θ は、反応容器50内に入れられた試料液がこぼれず、反応容器50の内壁面に広く接触する角度であればよく、10°～88°の範囲で使用可能であるが、60°～85°の範囲が最も好ましい。また、傾斜角度は、固定

しておいてもよいし、反応容器に応じて調整可能にしてもよい。

第1伝動手段は、回転軸26にモータ36による駆動軸34の回転を正確に伝えることができる。例えば、歯車伝動手段、ベルト伝動手段、チェーン伝動手段などを用いることもできる。

モータ36は、回転体12を水平位置と所定角度傾斜位置との間で回転させることができ、どのようなものでもよいが、正逆方向にステップ的に回転可能なステッピングモータ、ACまたはDCサーボモータ、超音波モータなどが好ましい。

駆動軸22およびモータ24には、それぞれセンサ38および25が設けられ、それぞれ回転体12の席の位置を検出し、駆動軸34およびモータ36にはそれぞれセンサ40および37が設けられ、回転体12の水平または傾斜位置を検出する。センサ38および40はそれぞれ駆動軸22、34に固定される、一部に

切欠きを有する薄円板38aおよび40aと、発光・受光素子からなる光検出器38bおよび40bからなる。またセンサ25および37も同様な構成を有し、それぞれのモータ24および36の回転軸に固定される一部切欠薄円板25aおよび37aと、光検出器25bおよび37bからなる。これらのセンサ25、37、38および40では、発光素子から射出された光ビームが円板25a、37a、38a、40aによって遮断されると、受光素子に入射できないが、円板25a、37a、38a、40aの切欠位置にくると受光素子に入射して光を検出するため、駆動軸22、34、モータ24、36の回転角を電気信号として検出でき、回転体12の回転位置および水平位置、傾斜位置を検知するための同期信号として得ることができる。また、センサ25、37はより精度の高い制御を行うためにロータリーエンコーダを使用してもよい。

同期信号としては、どのようなパターンのも

3 1

のを得るようにしてもよく、例えば、センサ38で回転体12の水平状態での初期位置を得、センサ40で回転体12の水平位置か傾斜位置のいずれかのみを検出する。

ここで、センサ38および40に加えて、センサ25および37を用いる理由は、センサ38および40による回転体12の位置検出の精度を上げるためである。すなわち、センサ38が取り付けられた駆動軸22はモータ24の回転軸に減速機72を介して連結され、センサ40が取り付けられた駆動軸34はモータ36の回転軸に減速機66を介して連結されているので、モータ24のセンサ25およびモータ36のセンサ37で得られる同期信号は、それぞれセンサ38および40で得られる同期信号に比べて、それぞれの減速機72、66の減速比に応じた細かい間隔の同期信号を得ることができる。

もちろん、上述の回転体12の回転および傾斜の制御をセンサ38、40ですべて行なっ

3 2

てもよい。この時、モータ24および36にはセンサ25および37の代りに、ロータリーエンコーダを取り付け、それぞれのモータ24、36の回転制御（特に、回転変動などの制御）をするのが好ましい。また、センサ38、40およびモータ24および36に取り付けられたロータリーエンコーダを組み合わせ、必要な制御を行なうようにしてもよい。

センサ25、37、38、40としては、回転軸の回転角を按分して検出または回転数を検出することにより、回転体12の位置を検出するものであれば、上述のものに限定されず、ロータリーエンコーダを始めとして公知の位置センサはいずれも適用可能である。

センサ25、37、38、40およびモータ24、36は、制御装置42に接続され、制御装置42はセンサ25、37、38および40からの同期信号を受け、回転体12が所定の順序、すなわち、水平状態で停止、傾斜、所定時間定速回転、回転停止、水平状態に復帰、水平

3 3

—261—

3 4

状態で停止、所定角度回転を1サイクルとして所要のサイクル、例えば回転体12に反応容器50の席が62席ある場合には少なくとも62サイクル繰り返すようにモータ24, 36を制御する。モータ24, 36は図示しないが電源に接続されている。

本発明の反応装置においては、モータ36は定盤64に垂直に固定された支持板65に取り付けられ、減速機66および軸継手67を介して駆動軸34に連結される。駆動軸34はその両端側を定盤64に固定された軸受63, 68によって支承され、その間にセンサ40の円板40aが取り付けられ、光検出器40bが円板40aの先端を挟むように定盤64に取り付けられる。

一方、モータ24は台板70に垂直に固定された支持板71に取り付けられ、減速機72および軸継手73を介して駆動軸22に連結される。駆動軸22は、台板70に固定された軸受68, 68によって支承され、その間にセン

サ38の円板38aが取り付けられ、光検出器38bが円板38aの先端を挟むように台板70に取り付けられる。そして、台板70は、4本の支柱74, 74……によって定盤64に固定される。

一方、棒体16に固定された回転軸26は、小台板76に固定された軸受68によって、駆動軸22と中心線が一致するように支承される。小台板76は2本の支柱74, 74により台板70と同じ高さになるように定盤64に固定される。

さらに、本発明の反応装置10において、反応を所定温度で行うために、少なくとも回転体12の部分は恒温室78内に収納されるのが好ましい。第1図においては制御装置42を除いて反応装置10の全体を恒温室78に収納しているが、本発明はこれに限定されるわけではない。恒温室78は断熱性の高いケース79によって囲まれる。ここで恒温室78内にその温度を、例えば15℃～40℃の範囲の任意

35

の一定の温度に保つための公知の恒温装置80を設けるのがよい。こうして、反応容器50を回転して内容液である試料液51を攪拌して反応容器50に固定された反応物質との反応を行わせる間、恒温室78内を均一な温度に保つことにより、反応温度を均一とし、複数の反応容器50における反応条件を同一ものとしてすることができる。

<作用>

以上、本発明に係る固相と液相との反応装置は、基本的に以上のように構成されるが、その作用について説明する。なお、ここでは第1～3図に示す反応装置10の作用を第4a～4fに基づいて説明する。

まず、第1図および第2図に示すように回転体12は水平位置にあり、第4a図に示すように、ステーションS1には番号がA1の反応容器50を保持する席(ホール56)が位置し、ステーションS23には番号がA23の席が位

36

置している。ここで、席の数は62であり、席の番号は反時計回りに各ホール56に付するものとする。この状態では、全席に反応容器50は装着されないものとする。そして、ステーションS1にはピンチャー58と60、ステーションS23にはピンチャー62が配置されている。

第1サイクルでは、回転体12が水平状態でステーションS1にいる席A1に試料液51を入れた反応容器50をオートサンプラー等からピンチャー58によりセットする。

この後、制御装置42によりモータ36を駆動し、駆動軸34を所定角回転させ、歯付プーリ30に張架された歯付ベルト32を介して歯付プーリ28を回転させ、回転軸26を所定角度、例えば80°回転させて中心軸14を垂直位置から80°傾け、回転体12を水平に対して80°傾斜させ、モータ36を停止して、傾斜した状態で回転体12を停止する。

傾斜した状態で制御装置42によりモータ

24を駆動して、かさ歯車18, 20を介して回転体12を中心軸14の回りに所定時間定速回転させ、例えば30rpmで25秒間連続回転させる。所定時間(25秒)後、モータ24を停止して回転体12の傾斜回転を停止してからモータ36を逆回転させて回転体12を傾斜位置から水平位置に復帰させ、モータ36を停止して短時停止した後、モータ24を駆動して、所定角度、すなわち1ピッチに相当する角度(席数が63の場合は 5.81°)だけ矢印B方向(時計回り)に回転体12を回転し、第4b図に示す第2サイクルへ進む。

すなわち、上述の回転体12の水平状態での停止(反応容器とり出し)、傾斜、傾斜回転、傾斜回転停止、水平状態への復帰、水平状態で停止(反応容器の挿入)、1ピッチ回転を1サイクルとして、1ピッチずつ回転体12を図中矢印B方に回転させてゆく。

上述の例では1サイクルに要する時間は30秒であり、水平状態での停止、傾斜、復帰、停

止に要する時間は5秒である。

こうして第4c図に示すように第40サイクルまでは、ステーションS23には反応容器50が存在しないのでピンチャー62は反応容器50を脱着しない。もちろん水平位置で1ピッチ回転後のステーションS1にも反応容器50は存在しないのでピンチャー60は反応容器を脱着しない。

第4d図に示すように、第41サイクルになるとステーションS23に反応容器50が存在する席A1が来るので、ピンチャー62は最初の停止中に前後・上下動して反応容器50を回転体12の席A1から外し、処理を行う。

この反応容器50内の試料液51は、40サイクルを繰り返しているため1サイクル30秒の場合、正随に20分間反応したことになる。

取り出された反応容器50は、洗浄器にセットされ、洗浄された後、基質注入ノズルにセットされて基質が注入される。

39

一方、反応容器50を取り出した後、回転体12は上述のサイクルに従って傾斜回転して再び水平位置に復帰し水平状態で停止する。この停止中にピンチャー62がステーション23にある席A1に処理済反応容器50を装着する。

この後、前述のサイクルを繰り返すが、第4e図に示す第62サイクルまでは、ステーションS1には反応容器50は存在していないので、ピンチャー60は反応容器50を脱着しない。もちろん、ステーションS1のピンチャー58とステーションS23のピンチャー62は反応容器50の装着、装着と脱着を続けている。

第4f図に示す第63サイクルでは、席A1がピッチ送りされ、ステーションS1に到達し、席A1には反応容器50が存在しているので、ピンチャー60が席A1にある反応容器50をピンチして取り出す。同時にピンチャー62はステーションS23にある席A

40

23の反応容器50を取り出す。傾斜回転後水平位置に戻ると、ピンチャー58が未反応の反応容器50を空席となっている席A1にセットする。また、ステーションS23のピンチャー62は反応容器50を洗浄、基質注入処理を完了して席A23にセットして、1ピッチ回転する。

ピンチャー60によって取り出された反応容器50は21サイクルを繰り返しているため、1サイクル30秒として、10分30秒間反応したことになる。

この基質と所定時間反応した反応容器50は、回転体12から外された後、停止液注入ノズルにセットされ、停止液を注入された後、攪拌機にセットされて攪拌された後、吸光度測定器受入口にセットされ、吸光度測定器の測定位置にセットされ吸光度が測定された後、エアリフトあるいは機械式などの他のリフト機構により再び前記受入口に戻された後、排液ノズルにセットされ、反応容器50内の内容液が吸引

41

42

された後、廃棄される。

このように、全サンプルについて均一かつ正確な反応時間が抗原抗体反応とその後の基質、発色液との反応を多数のサンプルについて簡単な機構で短時間のうちに正確に行うことができる。

また、本発明の反応装置は反応度を判定するための基質反応後の試料液の吸光度を測定する吸光度分析装置を併設することも容易で、免疫反応、酵素反応等を用いた免疫学的測定を全自動化することが可能な反応装置である。

<発明の効果>

以上、詳述したように、本発明の固相と液相との反応装置によれば、反応容器を公転させることにより従来の自転式の固相と液相との反応装置に劣らない反応促進をすることができ、しかも従来のように1つ1つの反応容器を自転手段を特別に設けて自転させる必要がなく、反応容器を回転体に装着するだけでよいので、構造

が簡単で、装置の故障や装置にかかるコストを大幅に低減して、広く一般に利用することができるとともに、多数の反応容器を次々に本発明の反応装置において反応させる場合にも、前記反応容器の回転にすべりなどが生じないので、全ての反応容器の回転条件、すなわち反応条件を同一のものとすることができる。

さらに、本発明装置によれば、反応の自動化ひいては測定の自動化を行う際にも好適に適用できる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明に係る固相と液相との反応装置の一実施例の正面断面図である。

第2図は、第1図に示す反応装置の部分切欠上面図である。

第3図は、第1図に示す反応装置の側面図である。

第4a図～第4f図は、第1図に示す反応装置の動作説明図である。

4 3

第5図は、第1図に示す反応装置の動作説明図である。

第6図および第7図は、それぞれ傾斜回転法を用いた固相と液相との反応装置の一実施例の側面断面図および部分拡大斜視図である。

符号の説明

- 1 0 … 固相と液相との反応装置、
- 1 2 … 回転体、
- 1 4 … 中心軸、
- 1 6 … 棒体、
- 1 8, 2 0 … かさ歯車、
- 2 2, 3 4 … 駆動軸、
- 2 4, 3 6 … モータ、
- 2 6 … 回転軸、
- 2 8, 3 0 … 歯付プーリ、
- 3 2 … 歯付ベルト、
- 3 8, 4 0 … センサ、
- 4 2 … 制御装置、
- 4 4, 4 6, 4 8 … 円板、

4 4

- 5 0 … 反応容器、
- 5 2 … ステア、
- 5 4 … 保持手段、
- 5 6 … 穴（ホール）、
- 5 8, 6 0, 6 2 … ピンチャ―

特許出願人 持田製薬株式会社
代理人 弁理士 渡辺 望 稔
同 弁理士 三 和 晴 子

FIG. 1

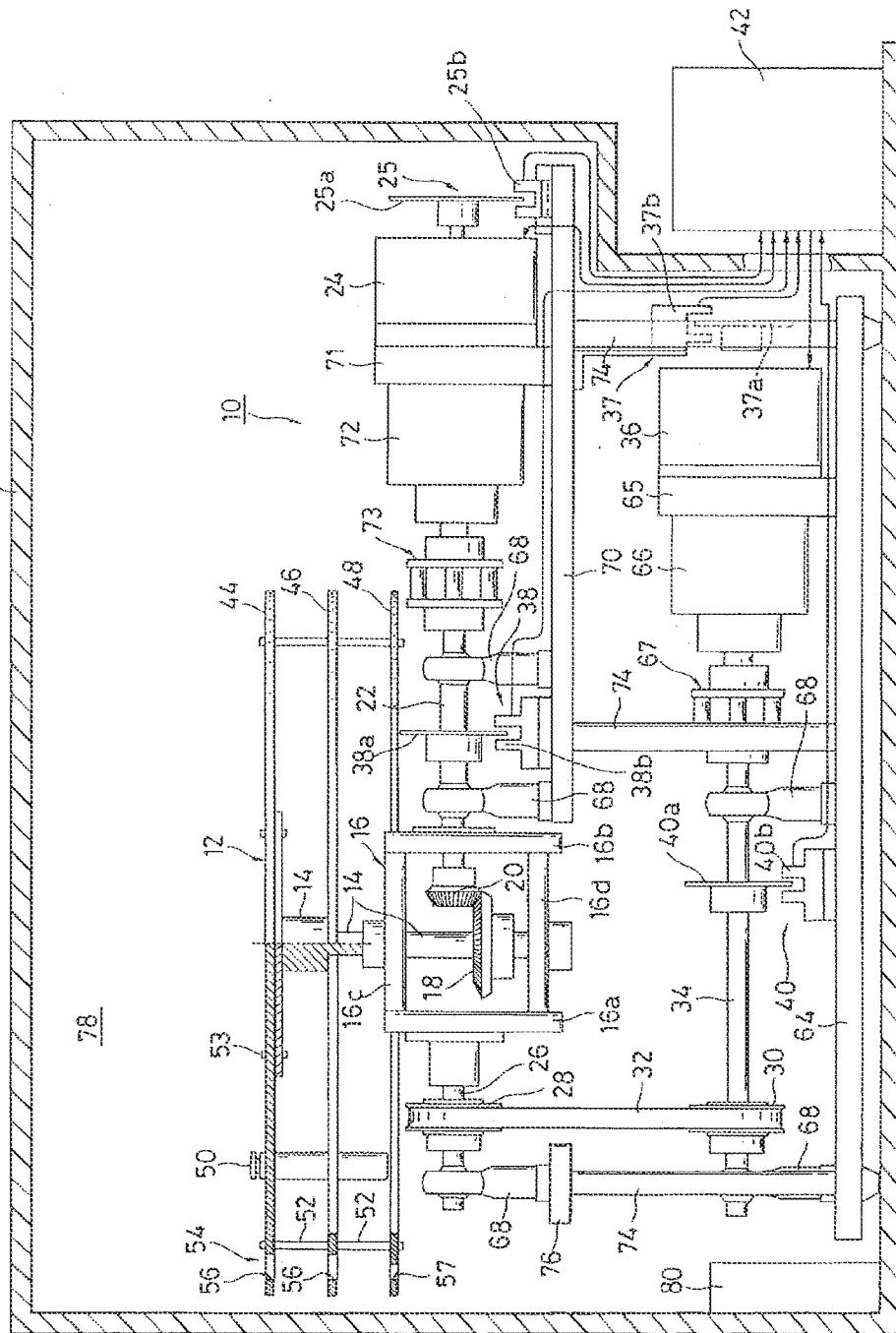


FIG.2

